



16/6
Attorney Docket No.: HAR-105
(previously 06965-100)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Attention: Box Priority Application

Applicants: Miguel Angel Fuenzalida DIAZ
et al

Title: Pharmaceutical and Food
Compositions Containing "Wood
Alcohols" or "Wood Sterols"
Useful for Lowering Serum
Cholesterol

Serial No: 09/922,532

Filing Date: 03 AUG 2001

)
)
) I hereby certify that this correspondence
) has been sent by First Class U.S. Mail
) addressed to the
) Commissioner of Patents and Trademarks
) Washington, DC, 20231, on 01 NOV 2002

)
)
) Susan Leo Vanderwalker 01 NOV 2002
) Susan Leo Vanderwalker date

**COMMUNICATION REGARDING SUBMISSION
OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY APPLICATION**

The Honorable Commissioner
of Patents and Trademarks
Washington, DC 20231

Dear Sir:

Transmitted herewith is a *Certified* copy of the Priority Application in this case, i.e.,
Chilean Patent Application No. 2187-2000, filed on August 14, 2000.

Applicant does not believe that any fees are required for the submission of this document.
However, if Applicant's assumption is incorrect, you are hereby authorized to deduct from our
Deposit Account, No. 02-0400 (Baker & McKenzie), the required fee. Applicant is a Large
Entity. **When identifying such a withdrawal, please use our Attorney Docket No. HAR-105.**

November 1, 2002

BAKER & MCKENZIE
130 E. Randolph Drive
Chicago, IL 60601
ph: 312-861-8608
fax: 312-861-8937

Respectfully,

David I. Roche
David I. Roche
Reg. No. 30,797

RECEIVED
NOV - 7 2002
TECH CENTER 1600/2990



REPÚBLICA DE CHILE



MINISTERIO DE ECONOMIA, FOMENTO Y RECONSTRUCCION

DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

TECH CENTER 160012900

NOV - 7 2002

RECEIVED

CERTIFICADO OFICIAL

El Jefe del Departamento de Propiedad Industrial y el Conservador de Patentes de Invención que suscriben, certifican que las copias (21) adjuntas corresponden a una solicitud de Patente de Invención.

Nº 2187 - 2000

Presentada en Chile con fecha:

14 DE AGOSTO DE 2000

ROGELIO CAMPUSANO
Conservador de Patentes de Invención


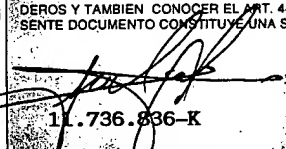
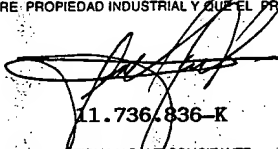


LEAZAR BRAVO MANRIQUEZ
Jefe Departamento de Propiedad Industrial

Santiago, 15 de octubre del 2002.

ORIGINAL

INSTRUCCIONES:
1.- LLENE SOLAMENTE LOS RECUADROS DE TONO ROSADO CON CARACTERES NEGROS DE MAQUINARIO MANUSCRITO)
2.- SE ENTENDE POR PRIORIDAD AQUELLA PROTECCION SOLICITADA O CONCEDIDA ANTERIORMENTE POR EL MISMO INVENTO, GENERALMANTE EN EL EXTRANJERO

22 FECHA DE SOLICITUD DIA MES AÑO 41 DIA MES AÑO		 REPUBLICA DE CHILE MINISTERIO DE ECONOMIA FOMENTO Y RECONSTRUCCION SUBSECRETARIA DE ECONOMIA DEPTO. PROPIEDAD INDUSTRIAL	11 NUMERO DE PRIVILEGIO	
			21 NUMERO DE SOLICITUD 2187-2000	
12 TIPO DE SOLICITUD <input type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PATENTE DE PRECAUCIONAL <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> TRANSFERENCIA <input type="checkbox"/> CAMBIO DE NOMBRE <input type="checkbox"/> LICENCIA		PRIORIDAD: TIPO <input type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PATENTE PRECAUCIONAL <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL 31 Nº: 33 PAIS: 32 FECHA:	ESTADO <input type="checkbox"/> CONCEDIDA <input type="checkbox"/> EN TRAMITE	DOCUMENTOS ACOMPAÑADOS <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input checked="" type="checkbox"/> MEMORIA DESCRIPTIVA <input checked="" type="checkbox"/> PLEGO DE REVINDICACIONES <input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS <input checked="" type="checkbox"/> PODER <input checked="" type="checkbox"/> CESION <input checked="" type="checkbox"/> COPIA PRIORIDAD <input checked="" type="checkbox"/> PROTOTIPO <input type="checkbox"/> CERTIFICADA <input type="checkbox"/> TRADUCIDA AL ESPAÑOL
TITULO O MATERIA DE LA SOLICITUD. Composiciones alimentarias o farmacéuticas, para la reducción del colesterol sanguíneo.				
71 SOLICITANTE(S): (APELLIDO PATERNO, APELLIDO MATERNO, NOMBRES - CALLE, COMUNA, CIUDAD, PAIS, TELEFONO) Markovits, Rojas, Alejandro. Panamericana Norte 6.000, Quilicura, Santiago, Chile, 623 0077 Markovits, Schersl, Endre Dagoberto Godoy 2314, Quilpue, Chile, 721401 Fuenzalida, Diaz, Miguel Angel Panamericana Norte 6000, Quilicura, Santiago, Chile 4433500 72 INVENTOR O CREADOR : (APELLIDO PATERNO, APELLIDO MATERNO, NOMBRES - NACIONALIDAD) Markovits, Schersl, Endre, Chileno Markovits, Rojas, Alejandro, Chileno Fuenzalida, Diaz, Miguel Angel, Chileno				
73 REPRESENTANTE: (APELLIDO PATERNO, APELLIDO MATERNO, NOMBRES - CALLE, COMUNA, CIUDAD, TELEFONO) Markovits, Rojas, Alejandro Panamericana Norte 6.000, Quilicura, Santiago, Chile, 623 0077				
DECLARO/ DECLARAMOS QUE LOS DATOS QUE APARECEN EN LOS RECUADROS DE TONO ROSADO SON VERDADEROS Y TAMBIEN CONOCER EL ART. 44 DE LA LEY N° 19.039 SOBRE PROPIEDAD INDUSTRIAL Y QUE EL PRESENTE DOCUMENTO CONSTITUYE UNA SOLICITUD FORMAL.  11.736.836-K FIRMA Y R.U.T. REPRESENTANTE  11.736.836-K FIRMA Y R.U.T. SOLICITANTE				





(19) **REPUBLICA DE CHILE**
MINISTERIO DE ECONOMIA
FOMENTO Y RECONSTRUCCION
SUBSECRETARIA DE ECONOMIA



DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(11) N° REGISTRO

(12) TIPO DE SOLICITUD:



INVENCIÓN



MODELO DE UTILIDAD



PRECAUCIONAL



MEJORA



REVALIDA

(43) Fecha de Publicación:

(51) Int. Cl.:

(21) Número de Solicitud:

(22) Fecha de Solicitud

(30) Número de Prioridad: (país, n° y fecha)

(71) Nombre Solicitante: (Incluir dirección y tel.)

Markovits Rojas, Alejandro
Panamericana Norte 6.000,
Quilicura, Santiago-Chile
623 - 0077

(72) Nombre Inventor(es): (Incluir dirección)

Markovits, Schersl, Endre - Santiago, Chile
Panamericana Norte 6.000, Quilicura,
Markovits, Rojas, Alejandro - Santiago, Chile
Panamericana Norte 6.000, Quilicura.
Fuenzalida, Díaz, Miguel - Santiago, Chile
Panamericana Norte 6.000, Quilicura.
(74) Representante: (Incluir dirección y teléfono)
Markovits, Rojas, Alejandro
Panamericana Norte 6.000, Quilicura
Santiago, Chile.

(54) Título de la Invención: (máximo 330 caracteres)

Composiciones alimentarias o farmacéuticas útiles para la reducción del colesterol sanguíneo.

(57) Resumen: (máximo 1600 caracteres)

En la presente invención se describe la utilización dietaria de mezclas que contienen alcoholes grasos octadecanol, eicosanol, docosanol, tetra-cosanol y hexacosanol, y esteroides de madera o esteroides de madera esterificados, derivados de los compuestos no saponificables contenidos en los jabones de licor negro, subproducto del proceso Kraft de pulpeo de madera para la obtención de celulosa. Se proveen composiciones tanto alimentarias como farmacéuticas conteniendo dichos alcoholes grasos o esteroides o esteroides esterificados, cuya ingesta periódica en cantidades terapéuticamente efectivas, permite la reducción significativa del colesterol sanguíneo.



Memoria Descriptiva

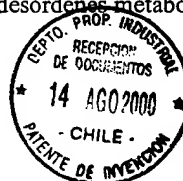
La presente invención se relaciona con composiciones alimentarias y farmacéuticas que contienen alcoholes grasos octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol útiles para el tratamiento de la hipercolesterolemia en humanos.

Antecedentes

Una de las áreas de la salud humana más intensivamente estudiadas desde hace varias décadas se relaciona con las dislipidemias o desórdenes del metabolismo de lípidos, particularmente en lo concerniente a los efectos nocivos sobre la salud humana de elevados niveles séricos de colesterol.

Niveles séricos de colesterol total mayores a 200 mg/dl se han señalado como el principal factor de riesgo de enfermedades coronarias, la causa más frecuente de muerte por enfermedad, sobre todo en países desarrollados. Pero el factor de riesgo no se reduce sólo a niveles altos de colesterol, sino también a los niveles de las diferentes formas que constituyen el colesterol total. Un nivel elevado de lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) constituyen un problema, ya que estas lipoproteínas son las que tienen mayores posibilidades de permanecer en el sistema cardiovascular causando la formación de placas en las arterias coronarias. Así mismo, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) constituyen un factor de riesgo adicional, ya que su función es remover de la corriente sanguínea la forma de colesterol que tiende a tapar las arterias. Por lo tanto, como índice de factor de riesgo de enfermedades coronarias se deben tomar en cuenta tanto los niveles de colesterol total como la razón o cociente colesterol total/colesterol HDL.

Para el tratamiento de la hipercolesterolemia se han utilizado diversas composiciones tanto alimentarias como farmacéuticas conteniendo productos naturales o sus derivados, capaces de reducir los niveles séricos de colesterol. Entre los productos naturales de más reciente utilización se encuentran los policosanoles o alcoholes grasos o alcoholes alifáticos de cadena larga. Los alcoholes grasos forman parte de las ceras vegetales donde se encuentran en forma esterificada con ácidos grasos. Durante el procesamiento del material vegetal, las ceras son normalmente hidrolizadas obteniéndose como producto una mezcla de alcoholes grasos de longitud de cadena y composición variable. La cadena alifática puede tener entre 18 a 38 átomos de carbono. Se cree que el mecanismo de acción de los policosanoles es a nivel de síntesis de colesterol en el hígado. Patente norteamericana US 5,856,316 revela una composición de policosanoles útil en el tratamiento de la hipercolesterolemia y de otros desórdenes metabólicos que contiene una mezcla



de alcoholes alifáticos con 24 a 34 átomos de carbono por molécula, obtenidos de las ceras de la caña de azúcar. Patente norteamericana US 5,952,393 revela una composición eficaz para la disminución de los niveles séricos de colesterol compuesta de mezclas de fitosteroles con policosanoles. Los fitosteroles de la invención consisten en una mezcla de β -sitosterol, campesterol y stigmasterol obtenidos de aceite vegetal, mientras que los policosanoles, que consisten en una mezcla de alcoholes alifáticos con 22 y 36 átomos de carbono por molécula, se derivan de las ceras del salvado de arroz.

La tabla siguiente ilustra la composición y contenido de las mezclas de policosanoles reveladas en las dos patentes mencionadas, junto con composiciones de policosanoles de la presente invención, llamadas también alcoholes de madera. Las cifras de la Tabla I indican porcentajes de cada componente relativo al total de alcoholes grasos en la mezcla.

Tabla I : Composición de Alcoholes Grasos Vegetales y de Madera

Alcohol alifático	Alcoholes Vegetales		Alcoholes de Madera	
	US 5,856,316 Caña de Azúcar	US 5,952,393 Salvado de Arroz	Pitch de Tall Oil	Jabón de tall oil
Octadecanol (C18)	--	--	--	1,0 - 10,0
Eicosanol (20)	--	--	1,0 - 5,0	5,0 - 25,0
Docosanol (22)	--	1,1 - 1,6	5,0 - 30,0	20,0 - 60,0
Tetracosanol (24)	0,5 - 1,0	9,7 - 14,0	20,0 - 60,0	20,0 - 50,0
Hexacosanol (26)	5,5 - 8,5	8,9 - 12,7	15,0 - 50,0	1,0 - 5,0
Heptacosanol (27)	2,0 - 3,5	--	--	--
Octacosanol (28)	60,0 - 70,0	16,9 - 24,3	--	--
Nonacosanol (29)	0,4 - 1,2	--	--	--
Triacontanol (30)	10,0 - 15,0	25,3 - 36,3	--	--
Dotriacontanol (32)	4,0 - 6,0	14,1 - 20,2	--	--
Tetratriacontanol (34)	0,4 - 2,0	6,7 - 9,6	--	--
Hexatriacontanol (36)	--	1,5 - 2,2	--	--

Se puede observar que los policosanoles provenientes de ceras de caña de azúcar no contienen alcoholes alifáticos con menos de 24 átomos de carbono por molécula, mientras que en los policosanoles derivados de ceras de salvado de arroz estos alcoholes constituyen menos de 2 % del total de los alcoholes. En ambas composiciones los alcoholes con 28 o más átomos de carbono por molécula constituyen más del 70 % de los alcoholes, mientras que en los alcoholes de madera ni siquiera se encuentran alcoholes con más de 26 átomos de carbono por molécula. Sobre la base de lo revelado en las patentes indicadas, se podría esperar que el efecto hipocolesterolémico de los policosanoles estaría asociado o causado principalmente por la ingesta de alcoholes alifáticos con más de 26 átomos de carbono por molécula.



No obstante, se ha encontrado en forma sorpresiva que una composición de alcoholes grasos compuesta mayoritariamente por una mezcla de octadecanol, conocido también con el nombre de alcohol estearílico, eicosanol, conocido también con el nombre de alcohol araquidílico, docosanol, conocido también con el nombre de alcohol behenílico, tetracosanol, conocido también con el nombre de alcohol lignocerílico y hexacosanol, conocido también como alcohol cerílico, ejemplificada por los alcoholes de madera de la presente invención, exhibe un considerable efecto hipocolesterolémico cuando es ingerida en bajas dosis ya sea en alimentos o en composiciones farmacológicas. Mezclas de octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol de la presente invención, con una composición media indicada en la Tabla I proceden de subproductos de la industria de la celulosa del pulpage de la madera o de subproductos de la destilación de tall oil, y en lo sucesivo se denominan con el nombre de alcoholes de madera. Dichos alcoholes de madera se pueden obtener con una pureza mayor que 95 % como se describe en solicitudes de patente chilena 85/98 y 2026/99, y en los ejemplos 1 y 2 de la presente invención.

Esteroles libres o esterificados son otros agentes hipocolesterolémicos. Se ha observado, que al utilizar una mezcla de alcoholes de madera con esteroles de madera o esteroles de madera esterificados, el efecto hipocolesterolémico es aún mayor que el efecto de cada uno por separado, en especial en relación con el colesterol LDL, es decir, la mezcla ejerce una acción sinérgica sobre la razón colesterol total/lipoproteína de alta densidad (HDL), que constituye un mejor índice del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Si bien, el efecto de los fitosteroles libres o esterificados para la reducción de los niveles séricos de colesterol ha sido ampliamente documentado en ensayos clínicos con sujetos humanos y también constituye materia de numerosas patentes, la acción sinérgica de los alcoholes de madera, compuesto esencialmente por octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol y esteroles de madera constituye un efecto novedoso y no esperado.

En consecuencia de lo anterior, un primer objetivo de la presente invención es proveer composiciones alimentarias o farmacéuticas conteniendo policosanoles, para la reducción de los niveles séricos de colesterol preferentemente en sujetos humanos, donde dichos policosanoles contienen una mezcla de alcoholes alifáticos de cadena larga con 26 o menos átomos de carbono por molécula.

Un segundo objetivo de la presente invención es proveer un método para la reducción de los niveles séricos de colesterol preferentemente en sujetos humanos, mediante la administración periódica por vía oral u otras, de composiciones alimentarias o farmacéuticas conteniendo una mezcla de policosanoles o alcoholes alifáticos de cadena larga con 26 o menos átomos de



carbono por molécula, y donde la cantidad diaria administrada de dichas composiciones contiene entre 0,01 a 50 mg de alcoholes de madera por kg de peso corporal del sujeto.

Descripción de la invención

Composiciones alimentarias o farmacéuticas para la reducción de niveles séricos de colesterol contienen alcoholes de madera o alcoholes de madera y esteroides de madera o esteroides de madera esterificados. Los alcoholes de madera se obtienen conforme al proceso que se revela en solicitud de patente chilena N° 85/98, y tienen una composición media según se indica en los ejemplos 1 y 2. Los esteroides de madera, que contienen una mezcla de esteroides saturados e insaturados, los que en total constituyen no menos del 95% en peso de los esteroides de la mezcla, se pueden obtener mediante el procedimiento descrito en solicitud de patente chilena N° 2026/99 y tienen la composición media que se indica en Tabla II. En la presente invención, el término alcoholes de madera significa una mezcla de los alcoholes alifáticos octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol. El término esteroides de madera significa una mezcla conteniendo esteroides saturados e insaturados, donde la composición media de dichos esteroides referido al contenido total de esteroides en la mezcla es la que se indica en Tabla II. Así mismo, el término esteroides de madera esterificados significa una mezcla conteniendo esteroides saturados o insaturados y esterificados con ácidos grasos. Dichos esteroides de madera esterificados se pueden obtener mediante esterificación de los esteroides de madera según se revela en solicitud de patente chilena N° 209/00.

Tabla II: Composición media de esteroides de madera

Esterol	% en peso
Beta-sitosterol	45 - 75
Beta-sitostanol	10 - 25
Campesterol	3 - 15
Campestanol	1 - 10
Stigmasterol	Menor que 5

Una composición alimentaria útil para la reducción de niveles séricos de colesterol especialmente adecuado para dicho fin se puede preparar incorporando alcoholes de madera en un alimento graso como aceite comestible o mantequilla o margarina de mesa o chocolate, o en leche o sus derivados tales como helado, yoghurt o quesos, o aderezos, o alimentos de base acuosa tales como bebidas líquidas o en polvo. Helados conteniendo alcoholes de madera o esteroides de madera o esteroides de madera esterificados se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica, donde estas sustancias substituyen parte de la materia grasa que se utiliza para preparar el helado de leche.



8

Para lograr una composición alimentaria que tenga un efecto reforzado o sinérgico en la reducción de los niveles séricos de colesterol, resulta útil una composición alimentaria conteniendo alcoholes de madera y esteroides de madera o esteroides de madera esterificados.

Composiciones farmacéuticas útiles para la reducción de niveles séricos de colesterol se preparan formulando composiciones conteniendo alcoholes de madera como principios activos o alcoholes de madera y esteroides de madera o esteroides de madera esterificados y co-adyuvantes de la formulación o vehículos farmacológicamente aceptables tales como excipientes, aglomerantes, estabilizantes, lubricantes, preservantes y agentes de recubrimiento. Composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden presentar en la forma de tabletas, cápsulas, grageas, comprimidos, jarabes, supositorios, dispensadores subcutáneos o parches dérmicos.

Ejemplos de composiciones alimentarias o farmacológicas, de acuerdo con la presente invención, se indican más abajo.

Los objetivos de lograr la reducción de los niveles séricos de colesterol en sujetos humanos se logran mediante la administración al sujeto, por vía oral u otras, de composiciones alimentarias o farmacéuticas conteniendo alcoholes de madera o alcoholes de madera y esteroides de madera o esteroides de madera esterificados en una cantidad que proporcione una dosis eficaz de los principios activos. Dosis eficaces se logran mediante la administración periódica por vía oral u otras de 0,01 a 50 mg de alcoholes de madera por kilogramo de peso corporal del sujeto o de 0,01 a 50 mg de alcoholes de madera por kilogramo de peso corporal del sujeto y de 1 a 200 mg de esteroides de madera o de esteroides de madera esterificados por kilogramo de peso corporal del sujeto.

Ejemplos

Esteroides y alcoholes de madera utilizados en los ejemplos siguientes fueron obtenidos de acuerdo con el procedimiento descrito en solicitudes de patentes chilenas N° 85/98 y N° 2026/99 y tienen la composición que se indica en los ejemplos 1, 2 y 3. Los esteroides de madera esterificados utilizados en los ejemplos siguientes fueron preparados haciendo reaccionar esteroides de madera del ejemplo 3 con una mezcla de ésteres de ácidos grasos de aceite de raps, a la temperatura de 80 °C y una presión de 1 mbar, en presencia de 0,5 % de etilato de sodio, como se describe en solicitud de patente chilena N° 209/00.



Ejemplo 1

Obtención de un concentrado de alcoholes de madera a partir de materia neutra de jabón de tall oil

150 g de materia neutra de jabón de tall oil, con una humedad de 0,8%, se cargan en el dosificador de alimentación de una columna de destilación de senda corta modelo KDL-4, fabricado por la empresa UIC GmbH, y se alimentan al equipo de destilación de senda corta, a una razón de 2 g/min, estando la temperatura del evaporador a 210 °C, la temperatura del condensador a 65 °C y una presión absoluta de 0,2 mbar, recolectándose 63,2 g de destilado y 82,8 g de residuo o fondo de destilación.

50 g de destilado se disuelven en 500 g de metanol a 50 °C. Posteriormente, se lleva la disolución, bajo agitación magnética, hasta 15 °C, formándose un precipitado amarillo que se separa mediante filtración en un embudo Büchner con Kitasato y vacío.

El precipitado recolectado se disuelve en 150 g de metanol calentando hasta ebullición. Posteriormente, se lleva la disolución, bajo agitación magnética, hasta 15 °C, formándose cristales nacarados que se separan mediante filtración en un embudo Büchner con Kitasato y vacío, recuperándose 2,8 g.

La composición de los cristales recuperados se muestra en la tabla III:

Tabla III: Composición de Alcoholes de Madera Obtenidos de Jabón de Tall Oil

Alcohol Graso	% peso
% de Octadecanol	4,0
% de Eicosanol	23,4
% de Docosanol	27,7
% de Tetracosanol	34,8
% de Hexacosanol	5,1
% de Heptacosanol	--
% de Octacosanol	--
% de Nonacosanol	--
% de Triacontanol	--
% de Dotriacontanol	--
% de Tetratriacontanol	--
% de Hexatriacontanol	--
Pureza de Cristales	95,0 % de alcoholes de madera
% de materia no-volátil	99,95%



Ejemplo 2

Obtención de un concentrado de alcoholes de madera a partir de materia neutra de pitch de tall oil saponificado

300 g de materia neutra de pitch de tall oil saponificado con una humedad de 0,6%, se cargan en el dosificador de alimentación de una columna de destilación de senda corta modelo KDL-4, fabricado por la empresa UIC GmbH, y se alimentan al equipo de destilación de senda corta, a una razón de 3 g/min, estando la temperatura del evaporador a 220 °C, la temperatura del condensador a 68 °C y una presión absoluta de 0,4 mbar, recolectándose 81,8 g de destilado 214,1 g de residuo o fondo de destilación.

70 g de destilado se disuelven en 700 g de metanol a 50 °C. Posteriormente, se lleva la disolución, bajo agitación magnética, hasta 15 °C, formándose un precipitado amarillo que se separa mediante filtración en un embudo Büchner con Kitasato y vacío.

El precipitado recolectado se disuelve en 450 g de metanol calentando hasta ebullición. Posteriormente, se lleva la disolución, bajo agitación magnética, hasta 15 °C, formándose un cristal nacarado que se separa mediante filtración en un embudo Büchner con Kitasato y vacío, recuperándose 31,5 g.

La composición de los cristales se muestra en la tabla IV:

Tabla IV: Composición de Alcoholes de Madera Obtenidos de Pitch de Tall Oil

Alcohol Graso	% peso
% de Octadecanol	--
% de Eicosanol	2,5
% de Docosanol	19,7
% de Tetracosanol	53,1
% de Hexacosanol	22,1
% de Heptacosanol	--
% de Octacosanol	--
% de Nonacosanol	--
% de Triacontanol	--
% de Dotriacontanol	--
% de Tetratriacontanol	--
% de Hexatriacontanol	--
Pureza de Cristales	97,4 % de alcoholes de madera
% de materia no-volátil	99,73%



Ejemplo 3

Obtención de un concentrado de esteroides de madera a partir de materia neutra de pitch de tall oil saponificado

200 g de residuo o fondo de destilación del ejemplo 2 se disuelven a 60 °C con 700 g de una mezcla de heptano/metanol/agua 3/0,1/0,1 y se enfrían bajo agitación mecánica hasta 20 °C, formándose cristales nacarados que se separan mediante filtración en un embudo Büchner con Kitasato y vacío, recuperándose 71,3 g de cristales.

La composición de los cristales se muestra en la tabla V:

Tabla V: Composición de Esteroides de Madera Obtenidos de Pitch de Tall Oil

Esterol	% en peso
Beta-sitosterol	68,4
Beta-sitostanol	21,8
Campesterol	6,1
Campestanol	1,1
Stigmasterol	Menor que 1
Pureza de Cristales	98,4 % de esteroides de madera
% de materia no-volátil	99,18%

Ejemplo 4

Preparación de una mayonesa dietética conteniendo esteroides de madera esterificados y alcoholes de madera.

Tabla VI: Ingredientes Mayonesa Dietética

Ingrediente	Porcentaje en peso
Almidón modificado	2,86
Hidroximetilcelulosa	1,18
Sal	0,75
Mostaza en polvo	0,62
Sacarina	0,19
Clavo de olor, ajo, cebolla, pimienta	0,93
Acido cítrico anhidro	0,50
Citrato de sodio	0,16
Acido ascórbico	0,09
Sorbitol	0,75
Vinagre	2,00
Yema de huevo	7,45
Aceite vegetal	20,00
Esteroides de Madera Esterificados	5,00
Alcoholes de madera	0,10
Agua	57,42



100 g de la mayonesa se preparan mezclando en un recipiente el agua con los ingredientes de la tabla, excepto el aceite vegetal, la yema de huevo, los esteroides de madera esterificados y los alcoholes de madera. En otro recipiente 20 g de aceite vegetal se calientan hasta 80 °C y se agregan los alcoholes de madera y en seguida en forma gradual los esteroides de madera esterificados hasta que éstos se disuelven y luego se dejan enfriar. Cuando la temperatura alcanza 40 °C se agrega la yema de huevo. Una vez que esta mezcla alcanza la temperatura ambiente, se coloca en un homogeneizador y se le agrega en forma gradual la mezcla acuosa con el resto de los ingredientes, mientras se homogeneiza.

No hubo problemas en la preparación y estabilidad de la mayonesa preparada, y sus características organolépticas no se diferenciaron de la mayonesa dietética preparada sin los esteroides de madera esterificados y alcoholes de madera. Para un adecuado efecto hipocolesterolémico, una persona adulta deberá ingerir al menos 20 g diarios de esta mayonesa. El procedimiento descrito es igualmente apropiado para la preparación de una mayonesa convencional o de aderezos para salsas.

Ejemplo 5

Preparación de un producto graso, que se utiliza en la alimentación humana.

250 g de margarina de mesa se funden y se calientan hasta aproximadamente 80 °C y se le agrega 200 mg de alcoholes de madera, manteniendo la temperatura a 80 °C. Una vez que éstos se disuelven en la margarina líquida, la mezcla se vierte en moldes y se deja enfriar. A temperatura ambiente se forma una masa homogénea y untable, cuyas características organolépticas no difieren de la margarina original. El procedimiento descrito puede aplicarse a cualquier materia grasa de origen animal o vegetal que se utiliza tanto como producto de mesa, p.ej. mantequilla, sea como grasa visible o producto para hornear, o sea grasa oculta, como p.ej. manteca de vacuno o manteca de cacao. Se obtiene un adecuado efecto hipocolesterolémico en una persona adulta que ingiere al menos 20 g diarios de la margarina descrita o producto similar.

Ejemplo 6

Formulación de un helado con grasa no láctea conteniendo alcoholes de madera y esteroides de madera

Para la preparación se disuelven (ver tabla VII) la lactosa, sacarosa, leche desnatada, sales minerales y caseinato de sodio en el agua calentando entre 50 a 60 °C. En un recipiente a parte se funde la grasa vegetal hidrogenada con los alcoholes de madera, los esteroides de madera y la mezcla de mono y diglicéridos y se vierte bajo agitación vigorosa sobre la solución acuosa,



calentando la mezcla entre 70 a 80 °C. La emulsión gruesa formada fue enseguida **homogeneizada mediante el uso de un homogeneizador de laboratorio marca Eberbach 8017.** La mezcla homogeneizada fue batida con aire y congelada. El helado resultante tuvo una densidad de 620 g por litro, y su apariencia y características organolépticas no se diferenciaron de un helado similarmente preparado conteniendo 12 % de materia grasa sin alcoholes de madera ni esteroides de madera. Un tratamiento eficaz de la hipercolesterolemia en adultos se logra mediante el consumo diario de al menos 50 g del helado preparado.

Tabla VII: Ingredientes Helado

Ingrediente	Porcentaje en peso
Agua	62,00
Lactosa	6,00
Sacarosa	12,00
Caseinato de sodio	0,70
Alcoholes de madera	0,03
Esteroides de Madera	2,00
Grasa vegetal hidrogenada	11,00
Leche desnatada en polvo	4,90
Mono y diglicéridos	0,50
Sales minerales	0,80
Colorante y saborizante	0,07

Ejemplo 7

Preparación de aceite de mesa conteniendo alcoholes de madera y esteroides de madera

En un matraz de fondo plano de 250 ml provisto de 3 cuellos esmerilados laterales y 1 central con agitador de alto corte, blanqueo de nitrógeno, control de temperatura y tapa de carga y, montado en una placa calefactora, se calientan 97,4 g de aceite de maravilla de mesa a 75 °C.

En trozos pequeños y a medida que funden, se agregan con agitación 100 mg de alcoholes de madera del ejemplo 1 y 2,5 g de esteroides de madera del ejemplo 3. La agitación se mantiene hasta disolución total.

No hubo problemas en la preparación y estabilidad del aceite y sus características organolépticas no se diferenciaron de un aceite normal preparado sin los alcoholes de madera y esteroides de madera. Para un adecuado efecto hipocolesterolémico, una persona adulta deberá ingerir al menos 20 g diarios de este aceite.



14

Ejemplo 8**Preparación de leche reconstituida conteniendo alcoholes de madera**

En un matraz de fondo plano de 250 ml provisto de 3 cuellos esmerilados laterales y 1 central con agitador de alto corte, blanqueo de nitrógeno, control de temperatura y tapa de carga y, montado en una placa calefactora, se calientan 99,0 g de aceite de raps a 75 °C.

En trozos pequeños y a medida que funden, se agregan con agitación 1,0 g de alcoholes de madera del ejemplo 2. La agitación se mantiene hasta disolución total.

En un vaso de 3 l provisto de un agitador dispersador de alto corte se agita 1 l de leche descremada procedente del proceso de descremado de leche entera natural pasteurizada.

Se agrega 1,6 g de sal de sodio de ácidos grasos de raps desodorizados y se mantiene 5 minutos bajo fuerte agitación. Seguidamente se agrega por goteo desde un embudo 30,4 g del aceite antes preparado y se mantiene la agitación por 15 minutos más.

No hubo problemas en la preparación y estabilidad de la leche reconstituida y sus características organolépticas no se diferenciaron de una leche reconstituida normal preparada sin los alcoholes de madera. Para un adecuado efecto hipocolesterolémico, una persona adulta deberá ingerir al menos 100 ml diarios de esta leche.

Ejemplo 9**Preparación de Jugo de Piña conteniendo alcoholes de madera y esteroides de madera esterificados**

En un matraz de fondo plano de 250 ml provisto de 3 cuellos esmerilados laterales y 1 central con agitador de alto corte, blanqueo de nitrógeno, control de temperatura y tapa de carga y, montado en una placa calefactora, se calientan 92,5 g de aceite de raps a 75 °C.

En trozos pequeños y a medida que funden, se agregan con agitación 500 mg de alcoholes de madera del ejemplo 2 y 7 g de esteroides de madera esterificados. La agitación se mantiene hasta disolución total.

Se preparan las siguientes mezclas:



15

Mezcla A

agua tratada	700,0 gr
jarabe de alta frutosa	80,0 gr
azucar de remolacha	20,0 gr
ácido cítrico	20,0 gr
citrato de sodio	10,0 gr
benzoato de sodio	4,9 gr
sorbato de sodio	5,0 gr
aspartame	0,1 gr

Mezcla B

agua tratada	95,0 gr
goma Guar	31,6 gr
dióxido de titanio	0,5 gr
colorante Caramelo	1,5 gr
colorante tartrazina	1,0 gr
aceite con alcoholes de madera y esteroides de madera esterificados	30,4 gr

En un viscolizador de laboratorio se procede a recircular los componentes de la mezcla B hasta que un frotis al microscopio de una gota diluida en 20 ml de agua presente un mínimo de 30 gotas por campo.

Por otra parte se mezclan íntimamente en un vaso de 2 l los componentes de la mezcla A partiendo por disolver en agua tratada el jarabe, el azúcar y el ácido cítrico y luego los otros componentes de la mezcla.

Cuando se ha alcanzado la condición de estabilidad de emulsión de la mezcla B se vierte ésta a la disolución de la mezcla A y se continúa con la agitación hasta homogeneidad total de la bebida que debe presentar una leve turbidez.

No hubo problemas en la preparación y estabilidad de la bebida y sus características organolépticas no se diferenciaron de una bebida similar preparada sin los alcoholes de madera y sin los esteroides de madera esterificados. Para un adecuado efecto hipocolesterolémico, una persona adulta deberá ingerir al menos 200 ml diarios de esta bebida.

Ejemplo 10

Preparación de una píldora o tableta conteniendo alcoholes de madera, para su utilización con fines hipocolesterolémicos, mediante su administración oral en sujetos humanos de acuerdo con los objetivos de la presente invención.



20 g de alcoholes de madera, el principio activo de la tableta, fueron fundidos aproximadamente a 55 °C y se mezclaron vigorosamente con 386 g de fosfato de calcio, como material de relleno o base, a la misma temperatura. Una vez enfriada la mezcla a la temperatura ambiente, ésta se mezcló vigorosamente con 24 g de ácido esteárico y 7 g de estearato de magnesio, como agentes lubricantes, 10 g de dióxido de silicio como diluyente y 50 g de celulosa como material de revestimiento. Con dicha mezcla se produjeron 1000 tabletas comprimiendo la mezcla resultante en una prensa convencional de tabletas o píldoras. Un tratamiento eficaz de la hipercolesterolemia en una persona adulta se logra ingiriendo 1 a 4 tabletas diarias

En lugar de utilizar un material de relleno como fosfato de calcio, los ingredientes mezclados podrían encapsularse, por ejemplo en cápsulas de gelatina para formar una cápsula. Dicha alternativa de encapsulación también puede utilizarse en el ejemplo siguiente.

Ejemplo 11

Preparación de grageas para el tratamiento de la hipercolesterolemia conteniendo alcoholes de madera y esteroides de madera esterificados.

Cada gragea, con un peso de 1 g cada una tiene la siguiente composición:

Tabla VIII: Composición Gragea

Componente	mg / gragea
Alcoholes de madera	20
Esteroides de madera esterificados	480
Lactosa	400
Lactato de calcio	100
Estearato de magnesio	10
Talco	10
Sacarosa	10
Celulosa microcristalina	70

El procedimiento de preparación fue similar al descrito en el ejemplo N° 10. Los alcoholes de madera y esteroides de madera esterificados se fundieron y calentaron a 65 °C, se mezclaron vigorosamente con lactosa y una vez enfriada la mezcla se procedió como antes se describió.

Una persona adulta debería ingerir entre 1 a 4 grageas diarias para un tratamiento eficaz de la hipercolesterolemia.



Ejemplo 12

En este ejemplo se estudió el efecto de los alcoholes de madera y esteroides de madera esterificados en ratas de laboratorio.

30 ratas Sprague Dawley machos divididos en forma aleatoria en cinco grupos de seis animales cada uno, fueron alimentados durante diez días con las siguientes dietas:

Alimento	Ingredientes
C ₀	P
C ₁	P + C
C ₂	P + C + EE
C ₃	P + C + PC
C ₄	P + C + PC + EE

- P : Pellets "Champion" molidos y mezclados con aceite de maíz (5 % en peso de la mezcla de alimentación)
- C : 1 % de colesterol Merck 95% en la mezcla de alimentación
- EE : 1 % de esteroides de madera esterificados en la mezcla de alimentación
- PC : 1 % de alcoholes de madera en la mezcla de alimentación

El tratamiento dietético fue individual con control de peso corporal e ingesta dietética. Al término del periodo de alimentación se midió el contenido de colesterol total (CT) en el hígado y en el suero, y el colesterol LDL en el suero de cada animal. Los resultados fueron los siguientes (se muestran los promedios y sus correspondientes desviaciones o error estandar):

Alimento	CT hígado (mg/g)	Error estandar	CT suero (mg/dl)	Error estandar	LDL suero (mg/dl)	Error estandar
C ₀	1,53	0,12	80,40	7,13	56,72	5,09
C ₁	2,82	0,19	96,80	7,80	71,26	8,34
C ₂	1,28	0,15	87,58	1,14	71,75	9,35
C ₃	2,90	0,10	82,17	4,30	48,03	3,88
C ₄	1,20	0,11	72,30	4,27	38,72	4,43

Análisis estadístico

Las comparaciones de las varias medias se realizaron utilizando el test de Duncan de rangos múltiples y los resultados obtenidos fueron:



18

Colesterol total en el hígado

Diferencia	Significancia a nivel de 5 %
$C_3 - C_4$	Significativa
$C_3 - C_2$	Significativa
$C_3 - C_0$	Significativa
$C_3 - C_1$	No significativa
$C_1 - C_4$	Significativa
$C_1 - C_2$	Significativa
$C_1 - C_0$	Significativa
$C_0 - C_4$	Significativa
$C_0 - C_2$	Significativa
$C_2 - C_4$	No significativa

Colesterol total en el suero

Diferencia	Significancia a nivel de 5 %
$C_1 - C_4$	Significativa
$C_1 - C_0$	Significativa
$C_1 - C_3$	Significativa
$C_1 - C_2$	Significativa
$C_2 - C_4$	Significativa
$C_2 - C_0$	No significativa
$C_2 - C_3$	No significativa
$C_3 - C_4$	Significativa
$C_3 - C_0$	No significativa
$C_0 - C_4$	No significativa

Colesterol LDL en el suero

Diferencia	Significancia a nivel de 5 %
$C_2 - C_4$	Significativa
$C_2 - C_3$	Significativa
$C_2 - C_0$	Significativa
$C_2 - C_1$	Significativa
$C_1 - C_4$	No significativa
$C_1 - C_3$	No significativa
$C_1 - C_0$	No significativa
$C_0 - C_4$	Significativa
$C_0 - C_3$	Significativa
$C_3 - C_4$	Significativa

El análisis de los resultados indica que una dieta enriquecida en colesterol aumentó el contenido del colesterol total en el hígado y suero sanguíneo, como así mismo el nivel de LDL en el suero.

El aumento en el hígado no fue compensado por la presencia de policosanoles en la dieta, pero lo fue por la presencia de esteroides de madera esterificados. Se observa que la disminución de colesterol en el hígado fue mayor con el alimento C_4 que con el alimento C_2 aunque la diferencia



no fue significativa. Se observa en adición que no parece existir correlación entre el contenido de colesterol en el hígado y el contenido de colesterol total y LDL en el suero. 19

Una dieta rica en colesterol incrementó, como era de esperar, los niveles de colesterol total en el suero y este aumento es compensado por la presencia de alcoholes de madera o esteroides de madera esterificados en la dieta. De igual modo, la presencia de uno de estos compuestos en la dieta, no muestra diferencia significativa en los niveles de colesterol en el suero comparado con la dieta que carece de colesterol suplementario. No obstante, se observa que la presencia simultánea en la dieta enriquecida en colesterol, tanto de alcoholes de madera como de esteroides de madera esterificados reduce significativamente los niveles de colesterol con respecto a una dieta que carece de colesterol suplementario, poniendo de manifiesto la sinergia hipocolesterolémica entre ambos compuestos.

Los efectos de los alcoholes de madera sobre la reducción de colesterol LDL fueron significativos y de nuevo puede observarse un efecto sinérgico de la combinación de alcoholes de madera y esteroides de madera esterificados en la dieta.

Ejemplo 13

En una experiencia no controlada, cinco adultos de sexo masculino voluntarios, consumieron durante un período de seis semanas margarina enriquecida con alcoholes de madera preparada como se describe en el ejemplo 5. Las porciones de margarina consumidas diariamente significaban dosis entre 20 a 30 mg de alcoholes de madera. Los perfiles lipídicos de los voluntarios, colesterol total CT, colesterol LDL y colesterol HDL, realizados en un Laboratorio Clínico antes y después de la experiencia fueron (todas las concentraciones son en mg/dl):

Individuo	CT inicial	CT final	LDL inicial	LDL final	HDL inicial	HDL final
1	234	207	141	115	62	61
2	215	185	132	105	55	52
3	196	181	128	114	42	44
4	202	203	130	129	40	41
5	184	161	115	99	48	45
Promedio	206	187	129	112	49	48

El análisis estadístico de las diferencias de las medias con el test de Student indica una disminución significativa del colesterol total con un nivel de confianza de 95 % y una disminución significativa del colesterol LDL con un nivel de significación de 90 %.



W

Modificaciones a la presente invención podrán formularse por aquellos versados en el estado del arte, por lo tanto se comprende que esta invención no está necesariamente limitada a las formulaciones alimentarias y farmacéuticas y metodologías de suministro descritas, sino que más bien se ha intentado cubrir todas las modificaciones que caben dentro del espíritu y alcance de la invención, como se describen y reivindican a continuación.



21

Reivindicaciones

- 1.- Una composición para la reducción de niveles séricos de colesterol en sujetos humanos que contiene una mezcla de alcoholes alifáticos de cadena larga, CARACTERIZADO porque la mezcla de alcoholes grasos comprende octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol.
- 2- La composición según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque comprende beta-sitosterol o beta-sitostanol.
- 3.- La composición según reivindicaciones 1 o 2 CARACTERIZADO porque comprende ésteres grasos de beta-sitosterol o beta-sitostanol
- 4.- La composición según reivindicaciones 1, 2 o 3 CARACTERIZADO porque comprende una o más sustancias alimentarias.
- 5.- La composición según reivindicación 4 CARACTERIZADO porque la sustancia alimentaria se escoge del grupo que comprende aceite comestible, margarina, manteca, mantequilla, aderezos para ensaladas, leche, bebidas o sus derivados.
- 6.- La composición según reivindicaciones 1, 2 o 3 CARACTERIZADO porque contiene una mezcla de uno más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 7.- La composición según reivindicación 6 CARACTERIZADO porque los excipientes comprenden agentes aglutinantes, lubricantes, estabilizantes, preservantes, diluyentes o agentes de revestimiento.
- 8.- Un método para la reducción de los niveles séricos de colesterol en sujetos humanos, consistente en la administración periódica al sujeto de una composición que contiene una mezcla de alcoholes alifáticos de cadena larga CARACTERIZADO porque la mezcla de alcoholes alifáticos de cadena larga comprende octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol, y la dosis diaria administrada de dichos alcoholes grasos es entre 0,01 a 50 mg por kg de peso corporal del sujeto humano.
- 9.- El método según reivindicación 8 CARACTERIZADO porque la composición comprende esteroides o ésteres grasos de esteroides y la dosis diaria administrada de dichos esteroides o ésteres grasos de esteroides es entre 1 a 200 mg por kg de peso corporal del sujeto humano.



10.- El método según reivindicación 9 CARACTERIZADO porque los esteroides comprenden beta-sitosterol o beta-sitostanol.

11.-El método según reivindicación 9 CARACTERIZADO porque los ésteres grasos de esteroides comprenden ésteres grasos de beta sitosterol o beta sitostanol.

12- El método según reivindicaciones 8, 9, 10 u 11 CARACTERIZADO porque la composición contiene una o más sustancias alimentarias.

13- El método según reivindicación 12 CARACTERIZADO porque la sustancia alimentaria se escoge del grupo que comprende aceite comestible, margarina, manteca, mantequilla, aderezos para ensaladas, leche, bebidas o sus derivados.

14.- El método según reivindicación 12 o 13 CARACTERIZADO porque la composición contiene al menos 60 % en peso de la sustancia alimentaria.

15.- El método según reivindicación 8 CARACTERIZADO porque la composición comprende una mezcla de uno más excipientes farmacéuticamente aceptables y porque la mezcla de alcoholes grasos de cadena larga constituye no menos de 0,1% en peso de la composición.

16.- El método según reivindicación 9 CARACTERIZADO porque la composición comprende una mezcla de uno más excipientes farmacéuticamente aceptables y porque los esteroides o ésteres grasos de esteroides constituyen no menos de 0,1 % en peso de la composición.

17.- El método según reivindicaciones 15 o 16 CARACTERIZADO porque los excipientes comprenden agentes aglutinantes, lubricantes, estabilizantes, preservantes, diluyentes o agentes de revestimiento.

18.- El método según reivindicación 17 CARACTERIZADO porque la composición se administra en tabletas, cápsulas, grageas, comprimidos, jarabes, supositorios, dispensadores subcutáneos o parches dérmicos.

